Lane Medical Library

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Nitroprussidnatrium.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Aegidius Arntz,
approb. Arzt aus Cleve.

Kiel, 1897.
Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Nitroprussidnatrium.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Aegidius Arntz,
approb. Arzt aus Cleve.

Kiel, 1897.
Druck von A. F. Jensen.

Nr. 45.
Rektoratsjahr 1897/98.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt:
Dr. **Heller,** z. Z. Dekan.

Meiner teuren Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153320_0057

Seit einer Reihe von Jahren werden eine grössere Anzahl von Untersuchungen veröffentlicht, deren Aufgabe es ist, die Wirkung chemisch nahe verwandter Körper festzustellen, um alsdann durch den Vergleich zu erweisen, ob und wie sich die chemische Konstitution der einzelnen Präparate in der Wirkung auf das Tier bemerklich macht.

Auch in dem hiesigen pharmakologischen Institut sind seit dem Jahre 1895 eine kleine Zahl solcher Stoffe geprüft worden, die die Cyangruppe enthalten, und die deshalb als Blausäure-Derivate bezeichnet werden dürfen. Ausser dem Cyankalium und Cyannatrium, die oft als reine Blausäure-Gifte bezeichnet worden sind, wurden in den Kreis der Untersuchung gezogen: das Jod- und Bromcyan, das Cyanamid, das Chloralcyanhydrin, sowie dessen Acethylderivat, das Aethylcyanid und das zugehörige Isoderivat, das Aethylencyanid, die beiden isomeren cyanmilchsauren Salze, das Triacetonamincyanhydrin und das Knallnatrium, sowie die Cyankalium-Doppelsalze des Quecksilbers und anderer Metalle. Für alle diese Verbindungen wurden an Kaninchen, Maus und Taube sowohl die Tötungsdosen festgestellt, als auch die übrigen wirkenden Dosen, durch die z. B. Lähmung resp. Krampf u. s. w. hervorgerufen werden. Das Ergebnis der betreffenden Untersuchung wurde alsdann mit der als Grundlage angesehenen Untersuchung über Cyankalium und Cyannatrium verglichen.

Für alle diese angeführten Cyanderivate ist die Konstitution genau bekannt. Demgegenüber findet sich in den Katalogen der chemischen Fabriken aufgeführt und ist somit durch den Handel leicht zugänglich ein Cyanderivat, das Nitroprussidnatrium, dessen chemische Konstitution zur Zeit noch nicht bekannt ist. Mit diesem Körper hat im Jahre 1886 bereits *Hermann* gearbeitet, dessen Untersuchungen ausführlicher von seinem Schüler *Davidsohn* mitgeteilt wurden. — Auch in dem hiesigen Intitut ist der genannte Körper schon einmal geprüft und seine Wirkung mit der des Cyankalium verglichen worden. (S. d. Dissertationen von *F. Cromme*

über Nitroprussidnatrium und von *G. Rudolphi* über Cyankalium.) Damals wurden die betreffenden Untersuchungen nur an Tauben ausgeführt; auch wurde später gefunden, dass einzelne der festgestellten Dosen für Cyankalium nicht so genau bestimmt waren, wie zu einer eingehenden Vergleichung mit anderen Cyanderivaten notwendig schien. Nachdem ein genauer Vergleich der Wirkung auf Kaninchen und Maus für die oben angeführten Cyanderivate ermöglicht war, erschien es zweckmässig, auch die Untersuchung mit dem Nitroprussidnatrium auf die genannten Tierarten auszudehnen.

Auf Vorstehendes machte mich Herr Professor Dr. *Falck* aufmerksam, als ich ihn um ein Thema für eine Doktorarbeit bat; er forderte mich auf, mich an einer solchen Untersuchung über die Wirkung des Nitroprussidnatrium zu beteiligen, um alsdann all das zu besprechen, was früher und jetzt über die Wirkung des Giftes hier festgestellt wurde.

Das zur Untersuchung bestimmte Präparat wurde in dem hiesigen Institut aus dem Handelspräparat in der Weise gewonnen, dass man dieses in möglichst wenig Wasser löste, und das Filtrat über Schwefelsäure zur Kristallisation stehen liess. Die erhaltene Kristallmasse wurde alsdann zur Wasserbestimmung benutzt. 1,51 g des lufttrockenen Salzes verloren bei 100 ° im Vacuum über Schwefelsäure bis zum konstanten Gewicht gehalten 0,1825 g Wasser gleich 12,09 %, während die chemische Formel für das Salz 12,08 verlangt. Unser Präparat war mithin als chemisch rein anzusehen.

1. Versuche an Tauben.

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
1	303	43	142,2	Erbrechen nach 3 m, Lähmung, Krampf und Tod nach 9 m.
2	269	15	55,8	Lähmung, Krampf und Tod nach $16^1/_2$ m.
3	282	10	35,5	Erbrechen nach 7 m, 3mal in 4 m, Lähmung, Krampf und Tod nach $22^1/_3$ m.
4	293	5	17,1	» » $6^3/_4$ m, 3mal in $5^1/_2$ m, Lähmung, Krampf und Tod nach $46^1/_2$ m.
5	320	4	12,5	» nach $9^1/_2$ m, Lähmung, Krampf und Tod nach $48^1/_2$ m.
6	341	4,1	12,0	Lähmung, Krampf und Tod nach $57^2/_3$ m.
7	244	2,7	11,1	Erbrechen nach $7^3/_4$ m, 3mal in $5^1/_2$ m, Lähmung, Krampf und Tod nach 26 m.
8	308	3,4	11,0	» nach $6^1/_2$ m, 5mal in 12 m, Lähmung, Krampf und Tod nach $57^1/_2$ m.
9	336	3,5	10,5	» nach $7^1/_2$ m, 7mal in 21 m, Lähmung, Krampf und Tod nach $73^1/_4$ m.
10	355	3,6	10,0	» nach $8^3/_4$ m, 10mal in $12^3/_4$ m, Lähmung, Krampf und Tod nach 96 m.
11	334	3,35	9,97	» $13^3/_4$ m, 4mal in $15^3/_4$ m.
12	343	3,4	9,91	» $7^1/_2$ m, 7 » » 14 m.
13	364	3,25	8,93	» 7 m, 13 » » $16^1/_2$ m.
14	283	2,5	8,83	» $8^1/_2$ m, 4 » » 6 m.
15	346	2,9	8,38	» 9 m, 15 » » $34^1/_4$ m.
16	355	2,8	7,89	» 10 m, 7 » » $21^1/_2$ m.
17	328	2,5	7,62	» $6^1/_2$ m, 11 » » $12^1/_2$ m.
18	339	2,2	6,49	» $19^3/_4$ m, 7 » » 15 m.
19	301	1,6	5,32	» $11^1/_2$ m, 5 » » $19^1/_2$ m.
20	343	1,5	4,37	» $9^1/_2$ m, 5 » » 28 m.
21	359	1,4	3,9	» $11^1/_2$ m, 7 » » 10 m.
22	375	1,35	3,6	» $13^1/_2$ m, 14 » » $37^3/_4$ m.
23	292	1,0	3,42	Keine Wirkung.
24	356	1,0	2,81	» »
25	288	0,4	1,39	» »

Da bei der Untersuchung, über die *F. Cromme* früher berichtete, die Bestimmung der letalen Dosis nicht so genau, wie zu wünschen war, vorgenommen ist, so haben wir ganz besonders in

dieser Richtung eine kleine Zahl von Versuchen an Tauben unternommen, die mit den früheren in der Tabelle 1 zusammengefasst wurden.

Da all' das, was wir bei unseren Tieren gesehen haben, vollständig übereinstimmt mit dem, was *Cromme* über die Wirkung des Nitroprussidnatrium auf die Tauben angiebt, so glauben wir, indem wir auf die ältere Abhandlung verweisen, darauf verzichten zu können, hier, wie sonst notwendig wäre, einzelne der erhaltenen Versuchsprotokolle im Auszuge mitzuteilen.

Auch *Davidsohn* hat über zwei an Tauben angestellte Versuche berichtet und angegeben, dass, nachdem 10 mg subkutan appliziert wurden, einige Minuten später heftige Convulsionen eingetreten seien, die an Intensität immer zunahmen, dann allmählich schwächer wurden bis zum Tod des Tieres. Wie bereits *Cromme* gethan, so müssen auch wir betonen, dass wir wohl krampfige Bewegungen und Muskelzuckungen bei unseren Tieren gesehen haben, dass aber »heftige Convulsionen« nicht hervorgetreten sind, vielleicht deshalb nicht, weil wir erheblich kleinere Giftmengen angewandt haben, als *Davidsohn* benutzte. (Das Körpergewicht der Tauben hat *Davidsohn* nicht angegeben; es ist demnach die angewandte relative Giftmenge nicht zu berechnen.) Damit würde auch der Umstand im Einklang stehen, dass *Davidsohn* Brechbewegungen bei seinen Tauben nicht gesehen hat, während gerade diese Erscheinung bei unseren Tauben vielfach beobachtet werden konnte, jedoch auch, wie die Versuche 2 und 6 beweisen, fehlen kann bei Benutzung relativ grosser Giftmengen.

Schon in der Abhandlung von *F. Cromme* wurde die Wirkung des Nitroprussidnatrium mit der des Cyankalium verglichen, und dabei betont, dass eine vollkommene Übereinstimmung zwischen der Wirkung der beiden Gifte nicht bestehe. Damals wurde besonders darauf hingewiesen, dass in der Wirkung auf das Brechcentrum der Taube wesentliche Unterschiede hervorgetreten seien, indem nach Einspritzung von Cyankalium nicht immer, d. h. bei jedem Tiere Entleerung des Kropfinhaltes beobachtet werden könnte und wenn dieses auch geschähe, dass alsdann der typische Brechakt nur 2—3 mal hervorträte. Für unser Gift wurde dagegen angegeben, dass es mit Rücksicht auf die Regelmässigkeit des Eintritts dieser Erscheinung, sowie auf die Häufigkeit der Brechanfälle, geradezu als Brechen erregendes Mittel bezeichnet werden könnte. Die von uns neu angestellten Versuche an Tauben, bei denen wir

14 mal, 7 mal, 15 mal, 10 mal etc. den Brechakt eintreten sahen, haben die eben angedeutete Anschauung noch weiter unterstützt.

Inzwischen war durch die neuen Untersuchungen mit Cyankalium und Cyannatrium sowie mit anderen Cyanderivaten festgestellt worden, dass die Einwirkung der Blausäure auf die Taube sich ganz besonders auch dadurch zu erkennen giebt, dass schon durch solche Gaben, die den Brechakt nicht hervorrufen, eine ganz eigentümliche Einwirkung auf die Atmungsthätigkeit ausgeübt wird, die darin besteht, dass unmittelbar nach stattgefundener Einspritzung die Atmung schneller und schneller erfolgt, bis sie ihr Maximum erreicht hat, um dann fast ebenso rasch, wie es gekommen ist, zu verschwinden. Die jetzt von uns neu ausgeführten Versuche waren ganz besonders dazu bestimmt, festzustellen, ob diese charakteristische Wirkung des Cyankalium auch dem Nitroprussidnatrium eigentümlich sei. Das Ergebnis unserer Versuche lässt sich kurz dahin aussprechen, dass das nicht der Fall ist, und dass somit unser Gift sich ganz besonders durch diese Wirkung auf den Atmungsapparat der Tauben von dem Cyankalium unterscheidet. Indem wir dieses so aussprechen, glauben wir aber betonen zu müssen, dass dem Nitroprussidnatrium nicht jede Wirkung auf die Atmung abgesprochen werden kann. So tritt zweifellos im späteren Verlauf der Vergiftung, ähnlich wie bei den Versuchen mit Blausäure, dyspnoische Atmung ein; auch gehen die Tiere schliesslich durch Atemlähmung zu Grunde, genau so wie nach Cyankalium. — Auch bezüglich der Krampf erregenden Wirkung, über die *Cromme* sich nur ganz kurz ausgesprochen hat, müssen wir noch darauf hinweisen, dass unser Gift nur dann schwache krampfige Bewegungen bei den Tauben hervortreten liess, wenn die minimal letale Dosis oder noch grössere Gaben eingespritzt worden waren, während für die Cyansalze festgestellt wurde, dass diese ziemlich starke tonische und klonische Krämpfe hervorrufen und zwar auch dann, wenn die beigebrachte Menge des Giftes völlig unzureichend war, um das Leben des Tieres zu beenden.

Kommen wir so zu der Überzeugung, dass zwischen den Erscheinungen der Wirkung der Cyansalze und der unseres Giftes wesentliche Unterschiede bestehen, so ergiebt weiter ein Vergleich des zeitlichen Ablaufs beider Vergiftungen, dass diese sich gerade in dieser Beziehung vielleicht am auffallendsten unterscheiden. Die Wirkung der eingespritzten Cyansalze tritt schnell hervor, und führt schnell im Laufe von 15 Minuten zum Tode resp. im Laufe

von einer halben Stunde zur vollkommenen Erholung; unser Gift dagegen wirkte erst nach relativ längerer Zeit derart, dass, wie aus den Bemerkungen der Tabelle 1 ersichtlich, sowohl bis zum Eintritt des ersten Brechanfalls, als bis zum Eintritt des Todes viele Minuten verstrichen. Auch erfolgte nach Gaben, die nicht töteten, die Erholung erst nach längerer Zeit.

Durch unsere Versuche wurde festgestellt, dass 10 mg Nitroprussidnatrium für 1000 g Körpergewicht berechnet, subkutan eingespritzt, eine Taube tötet, sowie dass schon 36 % dieser Gabe typische Brechanfälle hervorrufen können.

2. Versuche an weissen Mäusen.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
26	16,54	0,33	19,95	Lähmung, Krampf und Tod nach 18m.
27	16,74	0,17	9,86	» » » » » 46½m.
28	22,71	0,22	9,47	» » » » » 91¼m.
29	22,18	0,21	9,24	»
30	19,57	0,17	8,69	»
31	19,84	0,15	7,56	»
32	22,97	0,12	5,22	»
33	22,44	0,11	4,90	»
34	24,98	0,12	4,80	»
35	21,97	0,1	4,55	»
36	24,89	0,1	4,02	»
37	22,32	0,08	3,59	»
38	21,74	0,08	3,45	»
39	25,23	0,09	3,37	Keine Wirkung.
40	28,44	0,09	3,17	» »

Da bisher Versuche mit unserem Gift an Mäusen nicht vorgenommen worden sind, so erscheint es notwendig, hier einige der bei unseren Versuchen erhaltenen Protokolle auszugsweise mitzuteilen.

26. Versuch.

16,54 g schwere Maus.

10h 51m: Einspritzung von 0,33 mg Nitroprussidnatrium.
52m: 21 Atmungen in 5 Sek.

10h 53m: 20 Atmungen in 5 Sek., dazwischen vertiefte Inspirationen.
53½m: Stützt den Kopf auf.
55m: 19 Atmungen in 5 Sek.; schreckhafter als vorher.
55½m: Die Hinterbeine liegen zur Seite.
56m: 16 Atmungen in 5 Sek.; hochgehoben, hängt das Tier schlaff herab.
59m: 14 Atmungen in 5 Sek.; Zitterbewegung der Beine.
11h 1½m: 8 » » 5 » ; Zittern der Vorderbeine.
2½m: 12 » » 10 » , mit weitem Öffnen des Maules.
4m: Atempause.
4½m: 3 Atmungen in 15 Sek., mit weitem Öffnen des Maules.
6m: 7 » » 45 » .
7¼m: 4 » » 30 » .
8¼m: 4 » » 30 » , sehr oberflächlich.
9m: Die letzte ganz oberflächliche Inspiration.
10½m: Das Herz zuckt noch 6mal in 5 Sek.
13¼m: Das Herz zuckt noch 4mal in 5 Sek.

Section: Gefässe des Unterleibs und des Herzmuskels stark blutgefüllt, Herz schlaff.

27. Versuch.

16,743 g schwere Maus.

8h 24m: Einspritzung von 0,165 mg Nitroprussidnatrium.
25½m: 21 Atmungen in 5 Sek.
27¼m: Stützt den Kopf auf.
31m: Liegt schon länger lang gestreckt mit Bauch und Brust auf.
34½m: Maus hochgehoben: typischer Krampf.
38m: Krampfige Zuckungen mit dem Schwanz.
41m: 11 Atmungen in 5 Sek; Zittern der Vorderbeine.
43½m: 10 » » 15 » ; mit weitem Öffnen des Maules.
44½m: 5 » » 15 » .
45m: 4 » » 15 » .
47m: 7 » » 30 » .
49m: 12 » » 60 » .
59m: 12 » » 60 » , noch immer mit weitem Öffnen des Maules.
9h 5m: 11 Atmungen in 60 Sek., noch immer sehr erschwert.
7m: 8 » » 60 » .

9h 9m: 7 Atmungen in 60 Sek.
10½m: 5 » » 60 » , die letzte Inspiration ganz oberflächlich.
12m: Herz macht 5 Zuckungen in 5 Sek.
17m: 8 Schläge in 15 Sek.

Section: Gefässe des Darmes stark mit Blut gefüllt, Herz schlaff.

28. Versuch.

22,714 g schwere Maus.

11h 34m: Einspritzung von 0.215 mg Nitroprussidnatrium.
35½m: 21 Atmungen in 5 Sek.
37½m: Stützt den Kopf.
44m: Krampf.
44¾m: 8 Atmungen in 5 Sek., sehr angestrengt.
55m: Bei jeder Inspiration Zuckung des Schwanzes.
57¼m: 18 Atmungen in 30 Sek., mit weitem Öffnen des Maules.
57½m: Krampfige Bewegungen.
59m: 6 Atmungen in 30 Sek., zum Teil mit krampfigen Bewegungen des Schwanzes.
12h 5m: 8 Atmungen in 30 Sek., zum Teil mit krampfigen Bewegungen.
7m: 5 Atmungen in 15 Sek., mit weitem Öffnen des Maules.
18m: 6 » » 15 » , unregelmässig.
23m: 9 » » 15 » .
26m: 9 » » 30 » , mit krampfigen Zuckungen.
35m: Starker Krampf, wälzt sich dabei um die Längsaxe.
37m: 5 Atmungen in 10 Sek., dann Atempause.
39m: 5 » » 20 » . dann Atempause von 10 Sek.
45m: Stärkerer Krampf.
47m: 3 Atmungen in 30 Sek., kurz vorher Atempause.
52m: 8 » » 30 » .
59m: 7 » » 15 » .
1h 2m: Stärkerer Krampf.
3m: Längere Atempause.
3½m: Krampfiges Austreten mit den Hinterbeinen.
4m: 2 Atmungen in 30 Sek., sehr oberflächlich.
4¾m: 3 » » 15 » ; Zuckungen der Vorderbeine.
5m: Liegt atemlos; Zuckungen der Hinterbeine.
5¾m: Zuckungen der Rückenmuskeln.
7¼m: Herz 6 Schläge in 15 Sek.

Section: Gefässe des Unterleibs stark mit Blut gefüllt, Herz schlaff.

Im Anschluss an die hier mitgeteilten Protokollauszüge soll jetzt zusammenhängend das geschildert werden, was wir an unseren vergifteten Tieren beobachteten. Kleine, eben noch wirksame Giftmengen veranlassten einige Zeit nach der Einspritzung ein abweichendes Verhalten bei der Fortbewegung des Tieres, das sich durch Nachschleppen des Hinterkörpers sowie bei ruhigem Sitzen durch Aufstützen des Kopfes mit dem Kinn zu erkennen gab; gleichzeitig erwies sich die Zahl der Atemzüge verringert. — Zu diesen Erscheinungen einer lähmenden Wirkung gesellten sich mit Steigerung der Giftmenge krampfige Erscheinungen hinzu, die freilich bei den kleinsten Gaben, die so wirksam sich erwiesen, nur dann bemerkt werden konnten, wenn man die Maus an der Haut des Rückens in die Höhe hob; es trat dann ein charakteristischer Krampf auf, der nach etwas grösseren Gaben auch ohne diese mechanische Einwirkung hervortrat, und bei dem der Kopf gerade gerichtet war, während die Beine von dem Körper abstanden und die Atmung erschwert bei weit geöffnetem Munde erfolgte. Solcher Krampfanfälle konnten ganz besonders im Verlauf des 30. Versuchs eine grössere Zahl beobachtet werden, während bei Benutzung der minimal letalen Gabe nur vereinzelt ein solcher Krampf hervortrat und er bei noch grösseren Dosen völlig vermisst wurde: Bei diesen Tieren stellten sich nur schwache Zuckungen der Beine, des Schwanzes etc. ein, zu einem stärkeren allgemeinen Krampf kam es nicht. — Gleichzeitig mit der Krampf erregenden Wirkung des Giftes trat in erheblich starkem Masse die Wirkung auf die Atmung hervor: die Inspirationen erfolgten unter weitem Maulaufreissen sehr verlangsamt; auch folgten sie häufig sehr unregelmässig, mit Atempausen. Im späteren Verlauf der Vergiftung erwies sich die Atmung als ungemein erschwert und verlangsamt. Die letzte Inspiration erfolgte meist sehr oberflächlich und kaum wahrnehmbar. — An einer durch den Brustkorb in das Herz eingestochenen Nadel konnte beobachtet werden, dass das Herz noch viele Minuten nach der letzten Inspiration sich regelmässig und kräftig bewegte.

Vorstehende Schilderung ist nunmehr mit der Wirkung der Blausäure zu vergleichen; um dieses zu ermöglichen, seien hier die Erscheinungen namhaft gemacht, die bei Mäusen hervortreten,

denen man Cyankalium eingespritzt hat: Trägheit der Bewegung, Schreckhaftigkeit, Lähmung, erschwerte Atmung, krampfige Bewegungen, starker tonischer Krampf und Tod.

Vergleichen wir die beiden Schilderungen mit einander, so drängt sich uns die Überzeugung auf, dass im Grossen und Ganzen durch die beiden Gifte auch dieselben Erscheinungen hervorgerufen werden; nur insofern kann ein Unterschied gemacht werden, als wir bei unseren Tieren nicht einmal einen tetanischen Krampf gesehen haben, der bei Versuchen mit Cyankalium regelmässig einzutreten pflegt.

Sind wir mit Rücksicht hierauf im stande, beide Vergiftungen von einander zu unterscheiden, so ist dieses noch leichter, wenn wir daneben den zeitlichen Ablauf der Vergiftung betrachten. Von der Blausäure ist bekannt, dass ihre Wirkung auch bei Mäusen schnell eintritt, auch dass der Tod spätestens nach 6—7 Minuten erfolgt; bei unseren Versuchen zog sich dagegen die Vergiftung lange hin, der Tod erfolgte nach der minimal letalen Gabe erst nach 91 Minuten, und es musste mehr als die doppelte Dosis eingespritzt werden, um den Ablauf der Vergiftung auf 18 Minuten zu verkürzen.

Wir stellten durch unsere Versuche fest, dass 9,4655 mg Nitroprussidnatrium für 1000 g Körpergewicht berechnet eine Maus zu töten vermögen, sowie dass 51,8 % dieser Gabe genügen, um den typischen Krampf, und 36,5 %, um eine lähmende Wirkung hervorzurufen.

3. Versuche an Kaninchen.

Tabelle 3.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
41	1850	11,1	6,00	Lähmung, Krampf und Tod nach 46m.
42	1510	7,25	4,80	» » » » » 95½m.
43	1410	6,5	4,61	» »
44	1800	8,0	4,44	» »
45	1680	7,1	4,23	»
46	1770	7,1	4,01	
47	2600	9,5	3,65	» »
48	2260	7,85	3,47	Keine Wirkung.
49	2610	8,6	3,30	» »
50	3070	9,0	2,93	» »

41. Versuch.

Weibliches, 1850 g schweres Kaninchen.

10h 22m: Einspritzung von 11,1 mg Nitroprussidnatrium.
23m: 7 Atmungen in 5 Sek.
24m: Ohren stark injiziert.
29m: 6 Atmungen in 5 Sek.; liegt mit Bauch und Brust auf, Kopf hochgehoben.
32½m: 6 Atmungen in 5 Sek., laut hörbar, erschwert.
34½m: Schon seit einiger Zeit gleiten die Vorderbeine mehr und mehr zur Seite; sobald infolge dessen der Kopf den Tisch berührt, wird er wieder hochgehoben.
36m: 8 Atmungen in 5 Sek.; Schwirren der Halsmuskeln.
38m: 6 » » 5 » ; liegt jetzt langgestreckt mit Bauch, Brust und Kopf auf. Schwirren der Oberschenkelmuskeln.
43m: 10 Atmungen in 10 Sek.; liegt vollkommen zur Seite.
46m: 9 » » 10 » , zum Teil mit weitem Maulöffnen, sehr angestrengt, laut hörbar.
49m: Krampfiges Austreten der Hinterbeine.
50m: 5 Atmungen in 15 Sek., sehr oberflächlich, mit Öffnen des Maules; das Tier ist völlig erschlafft.
54m: 10 Atmungen in 30 Sek.
57m: 8 » » 30 »
11h 2m: 7 » » 30 »
4m: 6 » » 30 »
7m: 6 » » 30 » Atmung sehr oberflächlich.
8m: Liegt atemlos, Zuckungen der Bauchmuskulatur.

Section: Gefässe der Unterleibsorgane, des Zwerchfells und des Herzmuskels sehr stark mit Blut gefüllt, Herz schlaff.

42. Versuch.

Weibliches, 1510 g schweres Kaninchen.

9h 12m: Einspritzung von 7,25 mg Nitroprussidnatrium.
13m: 17 Atmungen in 5 Sek.
20m: 19 » » 5 »
22½m: 20 » » 5 »
26½m: 16 » » 5 »
29m: Das Tier fällt nieder; lebhaftes Schwirren der Oberschenkelmuskeln.

9h 30m: Kopf in den Nacken geschlagen, Pupillen eng.
31m: 11 Atmungen in 5 Sek.
35m: 17 » » 10 »
43m: 15 » » 10
10h 3m: 12 » » 10
14m: 15 » » 10
16¾m: Opisthotonus.
21m: 16 Atmungen in 10 Sek.
26m: 15 » » 10 »; Kopf stark nach dem Nacken zurückgelegt.
33m: 16 Atmungen in 10 Sek.
42½m: 8 » » 15
47m: Kopf stark zurückgeschlagen; einige ganz oberflächliche Inspirationen.
47½m: Tod.

Section: Gefässe stark mit Blut gefüllt, Herz etwas kontrahiert.

43. Versuch.

Weibliches, 1410 gr schweres Kaninchen.

9h 22m: Einspritzung von 6,5 mg Nitroprussidnatrium.
23m: 11 Atmungen in 5 Sek.
32m: 12 » » 5 »; Vorderbeine gleiten zur Seite.
34m: Zuckungen der Oberschenkelmuskeln.
35m: 12 Atmungen in 5 Sek., erschwert, stossend.
40m: 14 » » 5
43m: 12 » » 5 », sehr erschwert; liegt auf mit Brust und Bauch.
47m: 11 Atmungen in 5 Sek.; liegt langgestreckt ruhig zur Seite.
50m: 8 » » 5 »
55m: Wirft sich umher.
56m: 13 Atmungen in 10 Sek.
10h 0m: 11 » » 10
48m: Versucht sich aufzurichten und bringt den Hinterkörper in normale Haltung, während der Vorderkörper noch zur Seite liegt.
11h 27m: 10 Atmungen in 5 Sek.
12h 8m: Stützt noch immer den Kopf auf.
40m: Hält den Kopf höher, aber noch nicht ganz normal.

Auch hier möchte ich die von uns beobachteten Erscheinungen zusammenhängend besprechen. Kleinste eben wirksame Mengen des Giftes verursachen stärkere Füllung der Gefässe des Ohres, Herabgehen der Atemzahl, Unbeholfenheit der Fortbewegung, sowie später Ausgleiten der Vorderbeine, Einnahme der Bauch-Brustlage, Aufstützen des Kopfes mit dem Kinn, Duldung der Seitenlage und lebhaftes Zucken verschiedener Muskelgruppen, ganz besonders aber der Oberschenkelmuskeln. — Erhöhung der Giftmengen bis zur minimal letalen Dosis ändert an der soeben geschilderten Wirkung nur in der Weise etwas, dass sich die Atmung stärker beeinträchtigt zeigt, indem diese sehr angestrengt und erschwert erfolgt und häufig auch mit Maul-Aufreissen verbunden ist. Von der stärksten Verlangsamung geht dann die Atmungszahl nur ganz allmählich in die Höhe, sodass Stunden dahingehen, bis das Kaninchen als völlig erholt bezeichtet werden kann.

Im Verlaufe des 42. Versuches trat zu den vorstehend angegebenen Erscheinungen Opisthotonus hinzu, nach dessen Eintritt die Atmung sehr unregelmässig erfolgte, um bald mit dem Tode des Tieres auszusetzen. Von dieser starken Krampfaffektion sahen wir demgegenüber im Verlaufe des 41. Versuches, bei dem eine überletale Dosis verwandt wurde, gar nichts; wie aus den Protokollauszügen hervorgeht, kam es nur zu einem krampfigen Austreten der Hinterbeine, und ging das Tier völlig gelähmt zu Grunde.

Auch *Davidsohn* hat am Kaninchen 10 Versuche mit Nitroprussidnatrium angestellt. Für einzelne seiner Tiere giebt er das Körpergewicht an, sodass wir im stande sind, die von *Davidsohn* benutzten Giftmengen für 1000 g Körpergewicht zu berechnen. Danach war die kleinste Dosis, die *Davidsohn* einem seiner Kaninchen (die, wie besonders hervorgehoben werden soll, alle der Giftwirkung erlagen) einspritzte, 11,8 mg für 1000 g Körpergewicht, während andere Tiere 22 mg, 26,1 mg und sogar 54,1 mg erhalten haben. Für drei Tiere, denen das Gift ebenfalls unter die Haut gebracht wurde, ist das Körpergewicht nicht angegeben. Da diese Tiere aber ebenfalls nach 16—18 Minuten zu Grunde gingen, so darf man wohl annehmen, dass auch diesen Relativgaben von 50 und über 50 beigebracht worden sind. Auf Benutzung solcher grosser Gaben, die nach dem Ergebnis unserer Untersuchung als Überdosen angesehen werden müssen, ist es wohl zurückzuführen, dass in den Protokollen *Davidsohn's*, wenn auch nicht regelmässig, so doch mehrfach die Angabe sich findet, dass bei den Kaninchen tetanische

Krämpfe, Opisthotonus, hervorgetreten seien. Nur wenn wir in dieser Weise die Verhältnisse auffassen, ist es erklärlich, weshalb wir bei Benutzung unserer kleinen, eben tötlich wirkenden Gaben nur ein einziges mal Opisthotonus eintreten sahen. Im Übrigen stimmen unsere Beobachtungen bei den Tieren, die der Giftwirkung erlagen, überein mit den Angaben von *Davidsohn*. Dieser hat auch einmal das Gift direkt in das Blut, einmal in den Magen eingeführt und in ersterem Falle, ausser Dyspnoe und Muskelzuckungen, starke Krämpfe hervortreten sehen, während merkwürdiger Weise über das Kaninchen, dem 90 mg mit Hülfe der Schlundsonde in den Magen gebracht war, folgendes angegeben wird: »Gleich nach der Injektion war das Tier sehr unruhig, es lief umher und gleich darauf war es tot; deutliche Konvulsionen haben sich nicht gezeigt.« Ist auch nicht zu leugnen, dass dieses Tier eine recht grosse Giftmenge erhalten hat, so muss doch der Ablauf der Vergiftung, die in ganz kurzer Zeit zum Tode führte, namentlich dann überraschen, wenn man ihn vergleicht mit dem Infusionsversuch. Wir möchten vermuten, dass die Giftmengen nicht in den Magen, sondern durch den Kehlkopf in die Lungen eingeführt wurde, und so zu dem stürmischen Verlauf führte.

Bei den verschiedenen Versuchen, die mit Cyankalium und Cyannatrium am Kaninchen ausgeführt wurden, konnten als Giftwirkungen aufgezeichnet werden: Erweiterung der Ohrengefässe, unbeholfenes Springen, Schwäche, angestrengte dyspnoische Atmung, krampfige Bewegungen, tetanische resp. klonische Krämpfe, Schwimmbewegungen, Tod durch Atmungslähmung drei bis vier Minuten nach der Einspritzung.

Vergleichen wir die hier aufgeführten Erscheinungen mit denen, die wir bei unseren Versuchen sahen, dann kommen wir zu der Überzeugung, dass das Nitroprussidnatrium ähnlich wirkt wie das Cyankalium und Cyannatrium. Die schwächende, die lähmende Wirkung, die Einwirkung auf die Atmung, auch das Muskelschwirren und die Zuckungen treten nach beiden Giften in gleicher Weise hervor; nur bezüglich der krampfigen Wirkungen sind noch Unterschiede zu machen, insofern, als durch die Blausäure heftige Krämpfe, tetanische Anfälle, Opisthotonus, hervorgerufen werden, und zwar durch Gaben, die erheblich unter der letalen Dosis liegen, während wir nur ein einziges mal den tetanischen Anfall sahen.

Auch darin unterscheiden sich beide Gifte erheblich von ein-

ander, dass die Wirkung der Blausäure schnell sich bemerklich macht und schnell und stürmisch zum Tode oder recht schnell zur Erholung führt, während wir für unser Gift eine in jeglicher Beziehung nur langsame Wirkung feststellen konnten. Erst Gaben, die über das Zehnfache der minimal letalen Dosis betragen, haben, wie die Versuche *Davidsohn's* ergeben, ebenfalls den stürmischen Ablauf zur Folge.

Durch unsere Versuche wurde festgestellt, dass 4,801 mg Nitroprussidnatrium für 1000 g Körpergewicht berechnet, dem Kaninchen eingespritzt, dieses zu töten vermögen, sowie dass 76,1 % dieser Gabe lähmende Erscheinungen hervorrufen können.

Zum Schluss sei noch ein Vergleich der drei von uns ausgeführten Versuchsreihen durchgeführt.

Schon gelegentlich der Besprechung der Versuche an Tauben, Mäusen und Kaninchen wurde das Wichtigste über die **Art der Wirkung** des Nitroprussidnatrium und die hervorgetretenen Unterschiede gegenüber der Blausäurewirkung angeführt. Obwohl dies der Fall, so glauben wir hier doch noch einmal darauf hinweisen zu müssen, dass unser Gift im Allgemeinen ähnlich, wie das Cyankalium Lähmungserscheinungen hervorruft, die mit Störung der Atmung verknüpft sind, dass sich auch krampfige Bewegungen einstellen und schliesslich infolge der Atmungslähmung der Tod erfolgt. Trotz dieser Übereinstimmung haben wir aber bereits darauf hingewiesen, dass beide Gifte sich darin unterscheiden, dass nach Einführung der Blausäure in den Tierkörper heftige Krämpfe, zum Teil tetanischer Art hervortreten, während unser Gift vorherrschend lähmend wirkt, und meist nur zu schwachen krampfigen Bewegungen Veranlassung giebt. — Dass in der That Unterschiede in der Giftwirkung gemacht werden müssen, das tritt, glaube ich, deutlich hervor bei Betrachtung folgender Tabelle:

Tabelle 4.

	Kaninchen:		Maus:		Taube:	
	Cyankalium und Cyannatrium.	Nitroprussidnatrium.	Cyankalium und Cyannatrium.	Nitroprussidnatrium.	Cyankalium und Cyannatrium.	Nitroprussidnatrium.
Tod	100	100	100	100	100	100
Opisthotonus . .	57,8	100	—	—	—	—
Krampf	45,3	76,1	54,7	51,8	58,3	100
Lähmung . . .	45,3	76,1	34,3	36,5	55,5	100
Erbrechen . . .	—	—	—	—	33,5	36,0
Beschleunigte Atmung . . .	—	—	—	—	32,0	—

Überblicken wir die verschiedenen Zahlenreihen und Zahlenpaare, dann finden wir nur für die Maus Werte, die so übereinstimmen, wie man das bei Anstellung solcher Tierversuche erwarten darf. Für Kaninchen und Taube dagegen sind so starke Unterschiede hervorgetreten, dass wir glauben behaupten zu dürfen, es werde auch durch diese durch die Rechnung erhaltenen Zahlen bewiesen, dass sich die Wirkungsart des Nitroprussidnatrium von der Blausäure nicht unerheblich unterscheidet.

Wie ebenfalls schon gelegentlich der einzelnen Versuchsreihen hervorgehoben ist, unterscheidet sich die Wirkung der beiden Gifte ganz erheblich in dem **zeitlichen Ablauf**: Wie öfters erwähnt, ist die Wirkung der Blausäure ungemein rasch, während die Wirkung des Nitroprussidnatrium langsam eintritt und sich über einen längeren Zeitraum hinzieht.

Um die **Wirkungskraft** unseres Giftes mit der der Blausäure vergleichen zu können, haben wir unter Benutzung der von uns festgestellten Giftmengen berechnet, wie viel Blausäure (CNH) aus dem Molekül des Nitroprussidnatrium ($Na_2Fe(CN)_5NO + 2H_2O$) in dem Tierkörper entstehen könnte; dass dieses möglich, dass durch die Einwirkung der tierischen Gewebe Abspaltung von Blausäure aus dem Nitroprussidnatrium erfolgt, kann nicht bezweifelt werden, denn auch wir haben uns, wie bereits vor uns *Davidsohn*, davon überzeugen können, dass nach Einspritzung der Giftlösung an der Applikationsstelle Blausäure nachweisbar war.

Das Ergebnis der oben erwähnten Berechnung ist im Folgenden zusammengestellt.

Tabelle 5.

	Blausäure als Cyankalium und -Natrium. Mittel. a.	Nitroprussidnatrium: Gabe in mg	entsprechend Blausäure mg b.	b in Procent von a.
Kaninchen.				
Tod	1,883	4,801	2,176	115,55
Opisthotonus	1,088	4,801	2,176	199,94
Krampf	0,853	3,654	1,652	194,10
Lähmung	0,853	3,654	1,652	194,10
Maus.				
Tod	4,377	9,466	4,290	98,00
Krampf	2,395	4,902	2,222	92,77
Lähmung	1,501	3,450	1,564	104,16
Taube.				
Tod	2,395	10,000	4,532	189,19
Krampf	1,396	10,000	4,532	324,75
Lähmung	1,330	10,000	4,532	340,67
Erbrechen	0,803	3,600	1,632	203,07
Beschleunigte Atmung	0,766	—	—	—

Das wichtigste Ergebnis ist in der fünften Kolumne dieser Tabelle zusammengestellt. Vergleichen wir alle hier eingetragenen Zahlen untereinander, dann erkennen wir, dass sie ziemlich bedeutenden Schwankungen unterworfen sind, Schwankungen, die sehr schwer zu deuten wären. Es ist deshalb ratsam, zunächst einmal die einzelne Tierart zu berücksichtigen. Am einfachsten zu erklären sind die Ergebnisse, die an der Maus erhalten sind; die drei Werte unterscheiden sich nicht erheblich von einander. Die Unterschiede zwischen ihnen sind voll und ganz durch die unvermeidlichen Fehler des Tierversuchs zu erklären: der aus ihnen berechnete Mittelwert (98,31) kann ohne weiteres gleich 100 gesetzt werden. Dieses Ergebnis würde dahin auszusprechen sein, dass bei der Maus die Wirkungskraft des Nitroprussidnatrium gleich ist der Wirkung der in dem Gifte enthaltenen Cyangruppen.

Sehr kompliziert liegen die Verhältnisse bei der Taube, bei der man ersichtlich die 4 Zahlen in zwei Gruppen zu bringen hat (189 und 203; 325 und 341). Die hohen Werte sind dadurch zustande gekommen, dass bei der Taube erst die Tötungsdosis krampfige und lähmende Erscheinung hervorruft, während für die Blausäure sich erheblich niedere Giftmengen als krampfig und lähmend erweisen. Mit Rücksicht hierauf kann man es vielleicht rechtfertigen, dieses Zahlenpaar von der weiteren Betrachtung auszuschliessen. Die beiden anderen Werte aber (189,2 und 203) würden zum Mittelwert 196 führen, oder abgerundet zu dem Wert 200. Das Ergebnis würde dann dahin auszusprechen sein, dass in dem Körper der Taube aus einem Molekül des Giftes $2^1/_2$ Blausäuregruppen zur Wirkung kommen. — Schwieriger noch sind zu deuten die für das Kaninchen erhaltenen Werte. Steht doch hier in gewissem Sinne der Wert für die Tötungsdosis 115 den drei anderen Werten (Mittel 196) schroff gegenüber, insofern als man aus ersterem schliessen könnte, dass alle 5 Cyangruppen des Moleküls zur Wirkung kommen, während letzterer Mittelwert dafür sprechen würde, dass nur die Hälfte des Blausäuregehaltes aus dem Gifte abgespalten würde. Erstere Annahme würde sich dann anlehnen an die Versuche an der Maus, letztere dagegen an die Ergebnisse der Taubenversuche. Einen sicheren Schluss kann man zur Zeit auf Grund unserer Versuche nicht machen. — Bleibt somit das an dem Kaninchen erhaltene Ergebnis zweifelhaft, so lassen die Schlüsse, die wir aus den Versuchen an Tauben und Maus über die Wirkungskraft unseres Giftes gezogen haben, sowie die Vergleichung der Wirkungsart keinen Zweifel, dass das Nitroprussidnatrium kein einfaches Blausäuregift ist. Seine Wirkung hat zweifellos eine grosse Ähnlichkeit mit der Wirkung der Blausäure, doch wird sie offenbar in dem tierischen Organismus modifiziert, vielleicht in der Weise, dass eben die Blausäure nur sehr langsam und allmählich zur Abspaltung kommt, für welche Annahme der zeitliche Ablauf unserer Vergiftung als Stütze herangezogen werden muss, vielleicht aber auch in der Weise, dass das Nitroprussidnatrium, dessen Konstitution zur Zeit noch nicht festgestellt ist, in dem tierischen Organismus neben Blausäure noch ein anderes bisher unbekanntes Produkt der Spaltung liefert, dessen Wirkung von der Wirkung der Blausäure sich wesentlich unterscheidet. Für eine solche Annahme könnte man alsdann das Ergebnis der Taubenversuche verwerten, das dahin geht, dass aus

einem Molekül des Giftes nur die Hälfte des Cyangehaltes als solches zur Wirkung kommt, die andere Hälfte aber in Form einer bis jetzt noch unbekannten Bindung.

Am Schluss der vorliegenden Arbeit erfülle ich gerne die angenehme Pflicht, dem Herrn Professor Dr. *Falck,* meinem hochverehrten Lehrer, meinen aufrichtigen Dank für die Anregung zu der Arbeit, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei Ausführung derselben auszusprechen.

Vita.

Ich, *Aegidius Eduard Rudolf Arntz,* katholischer Konfession, wurde am 16. Dezember 1868 als Sohn des praktischen Arztes Dr. *Eduard Arntz* und seiner Ehefrau *Therese* geb. *Fonck* in Cleve geboren. Den ersten Unterricht erhielt ich in der Elementarschule ebendaselbst, besuchte dann das Königliche Gymnasium zu Emmerich a. Rh., das ich Herbst 1892 absolvierte. Nach meinem Abiturientenexamen besuchte ich die Universitäten Leipzig und Kiel, an welch' letzterer ich am 30. Juli 1894 das Tentamen physicum bestand. Darauf besuchte ich die Universitäten München, Berlin und Kiel. Am 8. November 1897 bestand ich in Kiel das medizinische Staatsexamen und am 20. November das Examen rigorosum. Während meiner Studienzeit besuchte ich die Kliniken, Vorlesungen und Kurse folgender Herren:

Leipzig: *Arndt, His, Spalteholz.*

München: *Angerer, Bauer, Bollinger, Klaussner, Tappeiner.*

Berlin: *Gerhardt, Gusserow, Klemperer, König, Lassar, Nagel.*

Kiel: *Bier, Brandt, Curtius, Doehle, von Esmarch, Falck, Fischer, Flemming, Heller, Hensen, Hochhaus, Karsten, Petersen, Quincke, Graf Spee, von Starck, Völckers, Werth.*

Allen diesen Herren, meinen hochverdienten Lehrern, spreche ich meinen verbindlichsten Dank aus.